Lane Medical Library

Aus der chemischen Abteilung des physiologischen Institutes
in München
Vorstand: *Professor Dr. med. Broemser*

Adrenalin und Insulin in ihren Beziehungen zum Blutzucker

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Alois Dorner
München

München 1937

Buchdruckerei Otto Boeck, München 9, Immergrünstrasse 2

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Adrenalin und Insulin in ihren Beziehungen zum Blutzucker

Die in der vorliegenden Arbeit erwähnten Kurven sind auf der beiliegenden Tafel zusammengefasst und sind einzeln in den Originalwerken, die im Schrifttum aufgeführt, greifbar.

Das Adrenalin wurde durch Aldrich und Takamine schon im Jahre 1901 isoliert, von Friedmann (1906) chemisch als Methyl-amino-Aethanol-Brenzkatechin erkannt und durch Stolz (1904) synthetisch hergestellt. Blum hat im Jahre 1901 erstmalig die Adrenalinglykosurie entdeckt und man hat diese nach Adrenalin-injektion auftretende Hyperglykämie mit Glykosurie in eine Par-allele zum Diabetes mellitus gestellt.

Das Insulin wurde von Banting und Best (1922) aus den Langerhans'schen Inseln gewonnen. — Bei der chemischen Unter-suchung des Insulins kamen Abel und Mitarbeiter (entgegen an-deren) bei weitgehender Reinigung des Stoffes zu der Ansicht, dass es sich um einen kristallinischen Körper von der Formel $C_{45}H_{75}O_{17}N_{11}S$ handelt. Nach Du Vigneaut soll vorige Formel verdoppelt sein, da der S im Insulinmolekül als Disulfidbindung bestehe.

Lesser u. a. fanden dann, dass Insulin die Glykogensynthese beschleunigt. Mering und Minkowski (1889) schalteten diesen Einfluss durch »Pankreasexstirpation« in Hundeversuchen aus und es kam zur Hyperglykämie mit Glykosurie, dem Symptomenbild des Diabetis mellitus.

Da der Diabetes mellitus hervorgerufen wird einerseits durch Adrenalin(-injektionen), andererseits durch Entzug oder Schädigung von Insulin im Körper, nahm man eine gegensinnige Wirkung bei-der Hormone in bezug auf den Blutzucker an.

Die gegensinnige Wirkung dieser beiden Hormone Adrenalin und Insulin in bezug auf die Blutzuckerregulation wurde von den verschiedenen Verfassern, die in dieser Beziehung Tierversuche an-stellten, in allen ihren Möglichkeiten geprüft.

Meine Aufgabe soll es nun sein, die Arbeiten zu sammeln, sie einander vergleichend gegenüberzustellen, Art und Weise der gegen-regulatorischen Massnahmen von Adrenalin und Insulin sowie den

Ort des Ablaufes ihrer Stoffwechselwirkung bezüglich des Blutzuckers an Hand reichen und verschiedenartigen Materials festzustellen.

Man erwog, ob sich beide Hormone **direkt** in der Stoffwechselwirkung aufheben, sodass bei gleichzeitiger Anwendung (wie es im normalphysiologischen Stoffwechselablauf der Fall sein muss bei normalen Blutzuckerniveau) überhaupt keine Wirkung zustandekommt, oder ob beider Hormone gegensinnige Einflüsse sich nebeneinander abspielen und im Blutzucker nicht mehr zum Ausdruck kommen, da sie sich gegeneinander aufheben.

Einen Weg, zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu entscheiden, haben W. Scheer und Mitarbeiter darin gefunden, indem sie die Gesamtumsetzung durch den Gaswechsel nach getrennter wie nach gleichzeitiger Verabfolgung von Adrenalin und Insulin bestimmten. Von Adrenalin wie von Insulin (hiervon bei Anwendung grösserer Dosen) ist es bekannt, dass sie die Verbrennung im Körper steigern, wobei der Respirationsquotient wie der Sauerstoffverbrauch ansteigen.

Verfasser haben an stoffwechselgesunden Versuchspersonen an verschiedenen Tagen den Gaswechsel nach Injektion von Adrenalin, von Insulin und nach gleichzeitiger Injektion beider Stoffe mehrere Stunden hindurch bestimmt.

In allen Versuchen zeigte es sich, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Adrenalin und Insulin sich die Wirkungen in Bezug auf Sauerstoffverbrauch addierten, woraus ersichtlich ist, dass es sich bei beiden Hormonen nicht um eine direkte gegenseitige Aufhebung der Stoffelwechselwirkungen handeln kann, denn der durch das Adrenalin bei steigendem Blutzuckerspiegel bedingte Mehrumsatz von Kohlehydrat, wie der durch das Insulin bei sinkendem Blutzuckerspiegel bedingte Kohlehydratmehrumsatz wirken sich im Körper nebeneinander aus. Dass sich in physiologisch normalen Verhältnissen das Blutzuckerniveau immer in gewissen Grenzen hält, besagt uns also nicht, dass es bei gleichzeitigem Vorhandensein von Adrenalin und Insulin zu keinen Stoffwechselwirkungen kommt oder sie sich gegenseitig aufheben, sondern sie spielen sich nebeneinander ab und kommen lediglich wegen ihrer bezüglich des Blutzuckerspiegels bestehenden gegensinnigen Wirkungen nicht sichtbar zum Ausdruck. Dass ohne Nebennierenmark keine Blutzucker-

erhöhung zustandekommen kann, zeigen uns einige Versuche von J. Vidal über den

»Einfluss der teilweisen oder völligen Nebennierenexstirpation auf die Wirkung des bulbären Zuckerstiches«.

An Kaninchen wurden in Urethannarkose beide oder jeweils eine von beiden Nebennieren entfernt, worauf wahrscheinlich durch die direkte oder indirekte Reizung eine Adrenalinausschüttungshyperglykämie auftrat. Einige Stunden später wurden an diesen Tieren ohne Narkose der Zuckerstich (Methode von Eckard) ausgeführt. Die nun folgenden Blutzuckerbestimmungen erfolgten nach Hagedorn-Jenssen.

An den nebennierenlosen Tieren trat keine Blutzuckersteigerung auf; an den einseitig operierten trat abgeschwächte Hyperglykämie auf, ob links oder rechts operiert, ergab keine Unterschiede.

Nun lasse ich zwei Arbeiten folgen, in denen das Nebennierenmark entfernt wurde und man versucht hatte das Adrenalin künstlich zu ersetzen.

Carrasco und Formiguero über:

»Die Wirkung des Adrenalin auf die Glykämie beim Hund nach Nebennierenexstirpation«

An Hunden in Chloralnarkose, einen Tag nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation, wirkt Adrenalin in kleinen wie in grossen Dosen bei einmaliger wie bei wiederholten Injektionen nie blutdrucksteigernd, auch die fortschreitende Verminderung des Blutzuckers dieser nebennierenlosen Tiere konnte durch Adrenalin nicht anfgehalten werden. In einem Versuche jedoch hat auch er beobachtet, dass das Adrenalin die Blutzuckerverminderung aufhalten konnte.

Fr. Meythaler's Versuche weisen mehr Erfolge auf.

»Sicherungsfunktion des Adrenalins«.

Durch die Untersuchungen des Verfassers über die Adrenalinausscheidung wird der Mechanismus der Adrenalinabgabe in seiner Regulation auf physiologische und pathologische Blutzuckerschwankungen angezeigt.

Die nach Blutzuckerabfall eintretenden gegenregulatorischen Massnahmen treten nicht erst am kritischen Punkt auf, bei dem ausgesprochene hypoglykämische Symptome wie Blässe, Tremor, Krämpfe usw. in Erscheinung treten, sondern **sofort** bei jeglicher Höhe des Blutzuckers, sofern er zum Abfall neigt, sodass Körperfunktionen und Stoffwechselgleichgewicht dauernd bewahrt bleiben.

Asaeda und Mitarbeiter berichten über die:

»Wirkung von Adrenalin auf die Glykämie und auf das Leberglykogen beim Kaninchen nach Nebennierenexstirpation«.

Kaninchen werden einzeitig auf abdominalem Wege beide Nebennieren entfernt, worauf der Blutzucker progressiv bis zur tödlichen Insuffizienz absank. — Adrenalin bewirkt schon bei tiefem Blutzuckerniveau der operierten Tiere immer eine wesentliche Blutzuckersteigerung bei merklicher Besserung des Allgemeinbefindens. (Das Leberglykogen wurde auch ständig kontrolliert und nicht niedriger befunden).

— — —

Nun folgen einige Versuche, die den Beweis erbringen, dass wenn Adrenalin im Körper fehlt, Insulinjektionen eine wesentlich stärkere Hypoglykämie erzielen als bei normalen Tieren durch dieselbe Dosis erreicht werden würde.

Ring G. C. and C. W. Hampel überprüften die zahlreichen Angaben in der Literatur, die behaupten, dass Nebennierenexstirpation den Grundumsatz und die Glykosurie bei Pankreasdiabetes herabsetzte.

An Katzen wurde die rechte Nebenniere exstirpiert und die linke entnervt. Auf möglichst vollständige Entfernung des Pankreas wurde besonders Wert gelegt. Die Wirkung der Inaktivierung des Nebennierenmarks zeigte sich hierbei in einer auffallend hohen Insulin-Ueberempfindlichkeit der Tiere.

Gaujoux, E. M. Recordier et M. Andrac stellten experimentelle Untersuchungen über die durch Insulin hervorgerufene Hypoglykämie an, vor und nach Nephrektomie.

Die blutzuckersenkende Wirkung ist nach einseitiger mehr noch nach doppelseitiger Nierenunterbindung erhöht und verlängert (nach: Löper, Lemaire und Tonnet), nach anderen Autoren so verändert dass die hypoglykämischen Symptome schneller und ausgesprochener auftreten. — Verfasser untersuchten an 10 Kaninchen die Insulinwirkung auf den Blutzucker vor, nach einseitiger und nach doppelseitiger Nephrektomie. Ergebnis: Die hypoglykämische Wirkung des Insulins ist im Allgemeinen nach einseitiger, mehr noch nach doppelseitiger Nephrektomie im Allgemeinen erhöht. — Konstant ist vor allem die Verlängerung der blutzukkersenkenden Wirkung des Insulins. Sie ist anscheinend das am meisten charakteristische Merkmal für die Wirkung der Nephrektomie auf die Aktivität des Insulins.

Cope O., and A. B. Corkill stellten Untersuchungen an bei nebennierenlosen Kaninchen und berichten über die Wirkung von Insulin und Adrenalin.

Bei 6—7 Wochen alten Kaninchen wurden in 2 Sitzungen die Nebennieren entfernt. Nach der zweiten Operation erhalten die Tiere täglich Nebennierenextrakt durch Injektion und einige andere bekommen Traubenzucker intravenös oder intraperitoneal. Vor Beginn der Experimente wurden die Tiere 36 Stunden nüchtern gehalten. Die nebennierenlosen Tiere bekommen 0,25 Einheiten Insulin und zeigen nach 60 — 96 Minuten klonische Krämpfe, die 1 — 2 Stunden andauern, während die Kontrolltiere bei 1 Einheit Insulin nach 3½ Stunden noch keine derartigen Erscheinungen zeigen. (Verfasser beobachtet, dass bei nebennierenlosen Kaninchen kein Leberglykogen aus Lactat gebildet werden kann und sie nehmen an, dass die Adrenalinsekretion gehemmt wird, wenn der Blutzucker auf hypoglykämisches Niveau fällt und somit gewisse Adrenalinwirkungen dem Insulin zuzuschreiben sind.)

La Barre, Jean et Pierre Houssa berichten über die Frage der Adrenalinaemie im Verlaufe der Insulinhypoglykämie.

Der Nachweis der gesteigerten Adrenalinsekretion unter der Insulinwirkung lässt noch die Frage offen, ob es sich um eine Reaktion auf die Hypoglykämie handelt oder um eine dem Shock vorangehende Blutdrucksenkung.

Verfasser zeigt an Hunden, durch Nachweis des Adrenalingehalts des Nebennierenvenenblutes am isolierten Kaninchendarm, dass schon eine relativ geringgradige Hypoglykämie von 75 mg% bei der eine Blutdrucksenkung noch nicht in Betracht kommt, eine gesteigerte Adrenalinsekretion verursacht, diese ist also eine Reaktion auf die Hypoglykämie selbst.

Bei einem weiteren Versuch der oben genannten Autoren über die Adrenalinsekretion im Verlaufe des experimentellen Diabetes fanden sie, dass während der diabetischen Hyperglykämie der Adrenalingehalt im Blute eher herabgesetzt ist; während des Blutzuckerabfalles nach einer Insulingabe ist der Adrenalingehalt im Blute erheblich vermehrt.

»Studien über die Wirkung des Insulins auf den Adrenalingehalt der Nebennieren der Kaninchen« von Kanowoka, Zyumpei:

Verfasser prüfte die Angabe, ob nach chronischer Insulindarreichung der Gehalt der Nebenniere an Adrenalingehalt zunimmt und zwar an Kaninchen, bei denen eine Nebenniere entnervt ist.

Diese Tiere erhalten täglich eine Dosis von 0,1 — 1,5 Einheiten, 5 Wochen lang alle 24 Stunden eine Injektion, und werden 24 Stunden nach der letzten Injektion getötet und der Adrenalingehalt in der Nebenniere nach Suto kolorimetrisch bestimmt. — Beide Nebennieren finden sich etwas vergrössert, die mit intakter Innervation stärker als die entnervte. Der Adrenalingehalt findet sich bei der intakten Nebenniere insgesamt vermehrt, auf das Gewicht der Nebenniere bezogen und verändert. Die entnervte Nebenniere enthält weniger Adrenalin als die der Vergleichstiere, doch liegt der Wert noch im Bereich der Norm. Die Zunahme von Gewicht wie an Adrenalin der Nebenniere nach chronischer Insulindarreichung hängt also von der Innervation der Nebennieren ab, Der frühere Befund, dass nach der einmaligen Intravenösen Darreichung von Insulin ein vorübergehender Anstieg des Adrenalingehaltes der Nebennieren stattfindet, wird wiederum bestätigt.

Yen, Teh-Jun fand bei Versuchen mit Insulin-Hypoglykämie Adrenalinausschüttung.

Es wurde die Adrenalinsekretion an Hunden nach Insulininjektionen geprüft, wobei man fand, dass schon nach kleinen Insulindosen eine Steigerung der Adrenalinsekretion eintrat, die in ihrer Stärke der Insulindosis parallel war. Die Steigerung erreicht das 10fache des Anfangwertes und mehr und beginnt meist schon gleichzeitig mit der Senkung des Blutzuckers unter das normale Niveau, und das ist ca. 15—30 Minuten nach Insulininjektion. — Da nach etwa 15 Minuten das Blutzuckerniveau wieder normal ist, stellt sich auch wieder normale Adrenalinsekretion ein.

Otto Richter stellte Versuche an über die Adrenalinaktivierung durch Insulin; Aufhebung des Effektes bei Splanchnikusdurchtrennung.

Verfasser fand nach Zufuhr von Insulin gesteigerte Adrenalinausschüttung, die anfangs von lebhafter Mehrsekretion begleitet ist, die aber bald ihren Höhepunkt erreicht und später wieder rasch abfällt. Nach Durchtrennung des Splanchnikus kommt dieser Insulineffekt nicht zustande.

H. A. F. Gohar fand, dass die Adrenalinaktivierung durch kleine wie durch grosse Insulingaben verschieden ist.

Die Versuche wurden mit Serien weisser Ratten ausgeführt. Die Tiere erhielten während 10—15 Tagen täglich eine Injektion von Insulin. Bei kleinen Dosen fand man Drüsengewicht und Adrenalingehalt sowohl absolut als auch relativ zum (fast normalen) Körpergewicht deutlich erhöht; den Adrenalingehalt relativ zum Drüsengewicht vermindert — nach Krampfodsen von Insulin dagegen findet man zwar Körper- und Drüsengewicht normal,

den Adrenalingehalt aber um etwa 60% vermindert. Diese Erschöpfung der Nebennieren an Adrenalin durch hohe Insulindosen wird grossenteils vermieden, wenn man die Nebennierennerven vor der Behandlung durchtrennt. Zum Teil tritt die Wirkung aber auch am entnervten Organ ein: Diese Wirkung des Insulins beruht demnach überwiegend, doch nicht ausschliesslich auf einem Reflexvorgang, zum kleineren Teil auf einer direkten Einwirkung.

Brandt, Fritz und Gerhard Katz brachten den Nachweis der Adrenalinsekretion beim Menschen durch Insulinhypoglykämie.

Es wurde erst an Versuchen bestätigt, dass normales Blut frisch aus der Vene eines Menschen entnommen, keinerlei Adrenalinwirkung zeigt, (es sind Versuche an der Pupille eines Froschauges) — auch im Beginn der Insulinwirkung ist kein Adrenalin im frisch entnommenen menschlichen Venenblut nachweisbar,wohl aber nach 2 Stunden, wenn auch durch Blutdrucksteigerung und allgemeiner Symptome das Einsetzen der Adrenalingegenreaktion bei der Versuchsperson zu erkennen ist. (Zum Nachweis dienten Froschauge, Kaninchenohr und Kaninchendarm).

Boller R. und K. Makrykostes stellten eine Beeinflussung der Adrenalinhyperglykämie durch vorhergehende Kost und durch vorhergehende Insulinisierung fest.

Die Kost bestand aus der für die Diabetesbehandlung üblichen Grundkost. — Nach den in Tabellen zusammengefassten Untersuchungsergebnissen beeinflussten die in der Vorperiode gegebene Kost die Adrenalinblutzuckerkurven nicht. Vorherige gleichzeitige Insulinbehandlung steigerte die Wirkung des Adrenalin auf den Blutzucker deutlich, besonders nach K.-H.-armer Kost in der Vorperiode.

Davis jr., Burt Lincoln and Walton, von Winkl jr. äusserten sich über den Einfluss von Insulin und Adrenalin auf den Aminosäureghalt und Zuckergehalt des Blutes von nebennierenlosen Kaninchen.

Insulin verringert in normalen Tieren den Gehalt von Aminosäuren im Blute, Adrenalininjektion hat denselben Erfolg.

Verfasser fragten sich nun, ob nicht die Injektion von Insulin Erhöhung der Adrenalinsekretion hervorrief und somit den Gehalt an Aminosäuren erhöhte.

In Kaninchen wurde durch elektrische Kauterisation das Nebennierenmark zerstört, wobei die Rinde unverletzt blieb.

In normalen Kaninchen injiziert verursachte Insulininjektion Erniedrigung des Gehaltes an Aminosäurestickstoff und an reduziertem Zucker. An Tieren

ohne Nebenniere verursachten 0,25 E. Insulin pro kg schon solch eine Herabsetzung des Blutzuckers, dass Krämpfe auftraten. Glykoseinjektionen beseitigten diese Konvulsionen wieder. Der Gehalt an Aminosäurestickstoff war eher herabgesetzt. In weiteren 6 Tieren ohne Nebennieren wurde Insulin subkutan injiziert, Blutproben für Zucker- und N.- Bestimmung wurden nach 1 und 2 Stunden entnommen, 2 Stunden nach der Injektion wurden 0,2 mg Adrenalin pro kg Körpergewicht injiziert, auch dann wurden nach 1—8 Stunden Blutproben entnommen für Zucker und N.-Bestimmung. Jetzt konnte festgestellt werden, dass Insulin den Gehalt an Aminosäurestickstoff erhöhte, Adrenalininjektionen erniedrigte den Gehalt wiederum stark. — Injektion von Insulin gab während den ersten 2 Stunden ausgesprochene Erniedrigung des Blutzuckergehalts, Adrenalin verursachte eine sehr schnelle und ausgesprochene Erhöhung (Gehalt bei der Injektion von Insulin: 77 mg%, 2 Stunden post Insulininjektion 39 mg%, dann nach Adrenalininjektion 3 Stunden post Adrenalininjektion 178 mg%).

6 Kaninchen ohne Nebennieren wurden 0,1 mg Adrenalin pro kg Körpergewicht injiziert (5 Kaninchen ohne Nebenniere erhielten 0,2 mg Adrenalin pro kg). Gehalt an Blutzucker war in der ersten Versuchsreihe nach 2 Stunden 151 mg%, in der zweiten Reihe nach 1½ Stunden 262 mg% des Initialwertes.

Daraus ergibt sich, dass Adrenalin eindeutig den Blutzuckergehalt erhöht hat.

Insulin gibt also nicht Verringerung des Gehaltes an Aminosäure des Blutes der Kaninchen ohne Nebennieren; Adrenalin verursacht Verringerung des Gehaltes an Aminosäure des Blutes von normalen Kaninchen wie von Kaninchen ohne Nebenniere. — Aus ihren Experimenten folgern Verfasser also, dass die wahrgenommene Verringerung des Gehaltes an Aminosäure des Blutes von normalen Kaninchen nach Insulininjektion nicht dem Insulin selbst, sondern der erhöhten Adrenalinsekretion zugeschrieben werden muss, die wiederum vom Insulin hervorgerufen wird. Insulin hat also nicht unmittelbaren Einfluss auf den Gehalt an Aminosäure des Blutes und der Gewebe, sondern nur mittelbar durch die erhöhte Sekretion von Adrenalin.

Edgard Zunz stellte ebenfalls fest, dass Insulin eine Steigerung der Adrenalinsekretion mit Hyperglykämie bewirkt.

Das Insulin der Pankreasvene wurde durch direkte Transfusion in die Jugularis eines pankreaslosen Tieres hinübergeleitet und dort nachgewiesen.

Schaltet man die Nebennieren aus und durchschneidet man die Vagi, so kann man durch Reizung der peripheren Vagusstümpfe eine vermehrte Insulinsekretion hervorrufen, die wieder durch Pankreas-jugularis-Transfusion im Empfängertier nachgewiesen wird.

Nach ca. $1^1/_2$ Stunden tritt Hyperglykämie adrenalen Ursprungs auf.

Durch weitere Versuche stellt Verfasser ebenfalls fest, dass Adrenalin eine kompensatorische Hyperinsulinaemie bewirkt.

David H. Bggild stellte Versuche an über die Bedeutung des Nebennierenmarks für die Vorbeugung des Insulinshocks.

Es besteht eine ganze Reihe von Arbeiten, die untersuchen ob Adrenalin zu den Mitteln im Organismus gehört, die dazu beitragen, das Blutzuckerniveau nach Insulininjektion zu stabilisieren und somit die Senkung des Blutzuckerspiegels durch Insulin von diesem unabhängig macht. Houssay, Lewis und Molinelli zeigten durch Versuche, dass Insulininjektion bei Hunden die Adrenalinsekretion steigert, indem sie fanden, dass Blut aus der Nebennierenvene eines Hundes, das nach Insulininjektion einem anderen Hunde intravenös zugeführt wurde, bei diesem letzteren Blutzuckersteigerung hervorrief. Entsprechende Erfolge erzielten Cannon, Mc. Iver und Bliss und Tschebaksaroff und Malkin.

In den vorliegenden Arbeiten soll untersucht werden, ob die Ausscheidung der Nebennierenmarkfunktion, die Empfindlichkeit gegenüber Insulin erhöht.

Als Mass für die Insulinwirkung wurden teils stärkere Vergiftungserscheinungen, teils Krämpfe, teils die Wirkung auf den Blutzuckerspiegel benutzt. Die Ausschaltung der Funktion des Nebennierenmarks hat man zu erreichen versucht, indem man entweder die Nebennieren total entfernte, Splanchnikusdurchtrennung machte, das Nebennierenmark entfernte oder kombinierte Eingriffe machte wie Nervendurchtrennung und totale Nebennierenentfernung. — Als beste Methode in bezug auf die Versuchsergebnisse scheint die zu sein, bei der das Nebennierenmark doppelseitig ausgesaugt wird, oder aber die eine Nebenniere entfernt und die andere enerviert wird. (Methode von Britton, Geiling und Calvery.)

In vorliegenden Versuchen wurden als am besten geeignet Hunde als Versuchstiere gewählt, da ihr Blutzuckerspiegel bei den notwendigen Eingriffen nur unwesentlich emotionelle Schwankungen zeigt (Bggild 12).

Das Gewicht der 3 Hunde betrug 19, 18 und 23 kg. Die Insulininjektion wurde in die Oberschenkelvene gemacht. Sowohl bei den einleitenden Kontrollversuchen, als auch bei den Versuchen nach Nebennierenbehandlung wurden jeweils vier internationale Einheiten des Fabrikates »Leo« injiziert. Versuche wurden bei K.-H.-Kost der Tiere, wie auch nach Hungerperioden gemacht. Als Mass der Insulinwirkung benutzten wir die Schwankung des Blutzuckerspiegels. — Da die Wirkung nach i. v. Zufuhr schneller eintritt und auch schneller abklingt als nach subkutaner Zufuhr, mussten die Proben mit kurzen Zwischenräumen entnommen werden — in den ersten etwa 3/4 Stunden wurden die Proben etwa alle 5 Minuten, darnach etwa in 1 Stunde alle 10 Minuten und noch später etwa alle 1/4 Stunden entnommen. Titriert wurde nach Hagedorn und Jensen. Darauf wurden die Tiere einer 5tägigen Hungerperiode unterworfen und darauf wieder Insulinversuche vorgenommen. Nachdem so ein Kontrollmaterial gewonnen war, wurde die Nebennierenbehandlung vorgenommen. Wie aus oben Erwähntem hervorgeht, muss als einzig rationelles Verfahren ein solches betrachtet werden, bei dem nach Entfernung des Nebennierenmarks der grösste Teil der Rinde erhalten bleibt.

In allen Nebennieren fand man den grössten Teil der Rinde unbeschädigt. In einer der Nebennieren fand sich noch eine kleine Gruppe chromaffiner Zellen (weit unter $^1/_{100}$ der ursprünglichen Menge). In den übrigen Nebennieren liess sich kein chromaffines Gewebe nachweisen. Die Eingriffe müssen demnach als gelungen bezeichnet werden.

Die Versuchsresultate ergeben sich aus den beigefügten Kurven. (Siehe Tafel).

In den Kontrollversuchen bemerkt man nach K.-H.-Fütterung den steilen Abfall der Blutzuckerkurve nach der Injektion, daraufhin eine sehr unruhige Partie mit einem Durchschnittswert von etwa 50 mg%, absolute Minima von etwa 40 mg%, doch mit einigen kurz dauernden Fällen unter 30 mg%, daraufhin allmähliches Ansteigen unter ständigem Schwanken bis zu den Werten über den Ausgangswerten, etwa 105 Minuten nach der Injektion. Die erste Schwankung aufwärts im Blutzuckerspiegel liegt etwa 25 Minuten nach der Injektion, während die späteren mehr unregelmässig verteilt sind.

Ein Verhalten, welches charakteristisch scheint für die Blutzuckerkurven nach i. v. Insulinzufuhr bei mit K. H. gefütterten Hunden (nach Görtz und Bggild): Nach der Nebennierenbehandlung findet man ein Fallen des Blutzuckerspiegels annähernd wie vor der Behandlung, ein prinzipieller Unter-

schied in den absoluten Mindestwerten lässt sich nicht beobachten, dagegen scheinen die Kurven übereinstimmend zu zeigen, dass der endgültige Anstieg etwa 1/2—3/4 Stunden später eintritt und nur ausnahmsweise die Anfangswerte erreicht.

Am deutlichsten tritt dieses in Erscheinung, wenn man durchschnittliche Ausgleichskurven für die Versuche vor und nach der Nebennierenbehandlung herstellt.

In den Versuchen nach der Hungerperiode findet man entsprechende Verhältnisse — Abfall in gleicher Tiefe wie in den Kontrollversuchen, aber später einsetzender und nicht so vollständiger Anstieg auf die Anfangswerte. — Bei allen Versuchen wurden die Hunde scharf beobachtet, irgendwelche Ermüdung oder Erschlaffung, geschweige denn ernstere Symptome wurden nie beobachtet. Vielleicht beobachtete man in einigen Fällen eine leichte Trägheit bei den Tieren, etwa 1—1 1/2 Stunden nach den Injektionen, die nach den Nebennierenbehandlungen vorgenommen wurden.

Als Ergebnis dieser Versuche muss man also feststellen: die von Görtz und Bggild erwiesenen Eigentümlichkeiten der Blutzuckerkurven K.-H.-gefütterter Hunde nach i.v. Insulininjektionen wurde bestätigt. — Nach mässigen i.v. Insulindosen fällt der Adrenalinproduktion des Organismus keine wesentliche Rolle zu bei der Verhinderung des katastrophalen Falles des Blutzuckers, wohl aber trägt sie zur schnellen Wiederherstellung des normalen Blutzuckerspiegels bei, was auf die regulatorische Tätigkeit des Adrenalin schliessen lässt.

F. Meythaler und R. Cario machten Versuche an nebennierenlosen Hunden und legten die Ergebnisse in acht Kurven nieder. »Ein Beitrag zur Frage des Antagonismus von Adrenalin und Insulin bei der Blutzuckerregulation.«

Grafe und Meythaler brachten den eindeutigen Beweis, dass der Blutzucker selbst das adäquate Hormon für die Insulinproduktion ist: Zucker in die Arteria pancreatico duodenalis injiziert, regt die Insulinsekretion stark an, was eine Hypoglykämie verursacht.

F. Meythaler und R. Cario untersuchten später im Anschluss an obige Arbeiten, welche Änderungen im Blutzuckerhaushalt eintreten, wenn Zucker in eine periphere Arteria femoralis bzw. in die Arteria pancreatico duodenalis injiziert wird, aber dieses Mal nach Ausschaltung der Nebennierenwirkung um den Antagonismus von Adrenalin und Insulin zu beweisen.

Zu den Versuchen, die nun F. Meythaler und R. Cario ausführten, wurden Hunde verwendet, da diese äusserst selten accesorische Nebennieren haben und im Gegensatz zu Katzen, Kaninchen und Ratten für Versuche mit Nebennierenexstirpation besonders geeignet sind.

Bei den sechs Hunden der ersten Versuchsreihe wurden die grossen Nebennierengefässe sowie die Kapselvenen abgeklemmt. In der zweiten Versuchsreihe wurde die Abklemmung durch Unterbindung ersetzt, und anschliessend hochprozentige Traubenzuckerlösung in die Arteria pancreatico duodenalis injiziert. — Bei der zweiten und dritten Versuchsreihe (17 Hunde) wurden die Nebennieren entfernt und dann Traubenzuckerlösungen verschiedener Konzentration injiziert. Zum Vergleich wurde die Wirkung durch Injektion in periphere Arterien, ebenfalls nach Nebennierenexstirpation an zwei Tieren geprüft. Ausserdem wurden an einem Tiere die Wirkung einer Adrenalininjektion beobachtet. Der Blutzucker wurde bei allen Gruppen durch fortlaufende Entnahme aus der Ohrvene nach Hagedorn und Jensen gestimmt. — Im übrigen wurden die Versuchsbedingungen weitgehend denen angeglichen, die für die Arbeiten von Grafe und Meythaler massgebend waren.

Zur Injektion wurden Lösungen von chemisch reinem Traubenzucker in Aqua dest. verwandt, in den Konzentrationen von 60, 20 und 10%, sowie eine Adrenalinlösung von 20 mg% und Ringerlösung. Injiziert wurden stets 5 ccm nach der Trendelenburg'schen Tropfmethode. Hierdurch gelangt in der Zeiteinheit stets die gleiche Menge Flüssigkeit in die Arterie.

Bei der ersten Versuchsreihe nahmen wir eine zeitweilige Ausschaltung des Adrenalinabflusses aus den Nebennieren vor. Es war hierbei ein Absinken des Blutzuckers zu erwarten. Ein spätere Lösung der Klemmen musste zu einem Steigen der Werte führen. Diese Erwartungen wurden bestätigt. Allerdings geben uns die Versuche auch noch andere Aufschlüsse. Durch die Abklemmung sind offenbar die Nebennieren doch sehr geschädigt, jedenfalls hat bei unseren Versuchen kein Tier länger als einige Tage diese Eingriffe überstanden. Dehnt man die Abklemmung länger aus (etwa eine Stunde) so konnten wir (siehe Kurve 1) auch nach Lösung der Klemmen keinen Anstieg von Blutzucker mehr feststellen. Es kommt also diese Methode der Exstirpationswirkung wohl gleich. Bei der zweiten und dritten Versuchsreihe, bei der die Nebennieren entfernt wurden, wurden 5 ccm einer 60%igen Traubenzuckerlösung injiziert. Die Traubenzuckerinjektion in die Arteria femoralis (nach Nebennierenexstirpation) führte zu einer Blut-

zuckererhöhung (Kurve 2), wobei die Lebensdauer des Tieres nicht wesentlich verlängert werden konnte. Hochprozentige Traubenzuckerlösung in die Vena portae ergab ebenfalls eine Blutzuckererhöhung (siehe Kurve 3).

Wie Kurve 4 zeigt, tritt ein erwarteter weiterer Abfall der Kurve ein. Nach Abschluss der Injektion findet nochmals für ganz kurze Zeit ein Anstieg des Blutzuckerwertes, wie alle Versuche zeigten, statt. (Unterbindung der Nebennierengefässe und Exstirpation des Organes ergaben, wie Kurve 5 als Beispiel zeigt, gleichsinnige Resultate. Teilweise erfolgte während der Injektion ein Anstieg der Blutzuckerkurve, um während dieser noch abzufallen; hierauf stieg er nochmals für kurze Zeit, um dann endgültig abzusinken. — Wie Kurve 6 und 7 zeigen, gaben Injektionen von 20 wie 10 4 0/oiger Traubenzuckerlösung ähnliche Resultate, wie die Injektion hochprozentiger Lösung. Durch Injektion von Adrenalin gelingt es dagegen, die Blutzuckerwerte noch fast eine Stunde über die höchsten Werte der Kurve vor der Injektion zu halten.

Bei vorsichtiger Bewertung vorliegender Versuchsergebnisse zeigt sich sicher eines: das Absinken der Blutzuckerkurve nach Nebennierenexstirpation, kann durch die Injektion hochprozentiger Zuckerlösungen in die Arteria pankreatico duodenalis nicht aufgehoben werden. Selbst die Schnelligkeit des Absinkens wird durch diese Injektion nicht gemindert. Dabei wurden im Verhältnis zur Tiergrösse sehr bedeutende Zuckermengen von 3 gr injiziert, die normalerweise unbedingt eine Blutzuckererhöhung herbeiführen. Bei nebennierenlosen Hunden wurde ein solcher Anstieg des Blutzukkers bei Injektionen in periphere Venen gefunden (Lucas). Bei Injektionen in die Arteria pancreatico duodenalis wurde jedoch sowohl bei normalen Hunden (Arbeiten von Grafe und Meythaler) als auch in vorliegenden Versuchen kein Anstieg der Blutzuckerkurve beobachtet. — Verfasser müssen daher die von Grafe und Meythaler aus ihren Arbeiten gezogenen Schlüsse bestätigen, dass der Traubenzucker das adäquate Hormon für die Insulinsekretion ist.

Zu besprechen wäre nun noch die oben erwähnte Zacke, welche im Anschluss an die Injektion auf allen Kurven zu finden ist. Wenn auch der in grosser Menge zugeführte Zucker einen grossen Anreiz auf die Insulinsekretion bildet, so dürfte diese Insulinmenge aber kaum ausreichen, um sofort jeglichen Anstieg der Blutzuckerkurve zu verhindern. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass Blut mit noch

höherem Zuckergehalt in die Peripherie gelangt, der eben dort bestimmt wird. Allerdings ist diese übrigbleibende Zuckermenge offenbar zu gering, um noch einen weiteren Abfall der Blutzuckerkurve verhindern zu können, zumal ja nach unserer Annahme auch wieder dieser erhöhte Blutzucker einen Anreiz für die Insulinsekretion darstellen muss.

Noch nicht voll geklärt erscheint der Befund bei der Injektion von Adrenalin in die Arterie pancreatico duodenalis. Es wurden im Gegensatz zu den Versuchen von Grafe und Meythaler ein langer und andauernder Anstieg der Blutzuckerkurve beobachtet, während diese Autoren bei gesunden Tieren einen Abfall feststellen konnten. Aus vorliegendem Resultat könnte man vielleicht den Schluss ziehen, dass die Adrenalinwirkung auch bei der Durchleitung durch das Pankreas nicht aufgehoben wird und auch keine wesentliche Anregung der Insulinsekretion erfolgt, da ja zunächst die Kurve nicht absinkt. Anscheinend gelangt noch genügend Adrenalin zu den Glykogendepots des Körpers, um durch Glykogenolyse einen Einfluss auf den Blutzucker ausüben zu können, vielleicht ist aber der Anstieg zum Teil auch durch die schon von Macleod beschriebene schnellere Wirksamkeit des Adrenalin bedingt. Letzterer beobachtete, dass man die blutzuckererhöhende Wirkung des Adrenalins hemmen könne, wenn man etwa eine Stunde injiziert. Bei gleichzeitiger Injektion von Insulin und Adrenalin trat jedoch ein Ansteigen des Blutzuckers auf; d. h. Adrenalin wirkt schneller, Insulin aber langsamer und nachhaltiger. — Wegen der oben erwähnten Differenz erscheint uns die Frage jedoch noch nicht genügend geklärt, wir werden später darüber weiter berichten. — Zum Schluss möchten wir noch erwähnen, dass bei vorliegenden Versuchen nur einmal hypoglykämische Krämpfe beobachtet wurden, trotzdem wiederholt Blutzuckerwerte unter 0,03 gr % festgestellt wurden. Allerdings standen die Tiere unmittelbar unter den Nachwirkungen der Narkose.

Zusammenfassend kann erwähnt werden, dass:

1. Injektionen von hochprozentiger Traubenzuckerlösung in die Arteria pancreatico duodenalis nach einzeitiger Entfernung bei den Nebennieren, ebenso wie bei normalen Tieren zu keinem Anstieg des Blutzuckers führen, sondern zu einem weiteren Absinken.
2. Im Gegensatz hierzu steht die Wirkung der gleichen Injektion bei gleichen Versuchsbedingungen in periphere Arterien. Hier

tritt für eine kurze Zeit eine starke Erhöhung der Blutzuckerwerte ein.

3. Es wird hierin eine Bestätigung der Versuchsergebnisse von Grafe und Meythaler gesehen, welche annehmen, dass der Blutzucker selbst das adäquate Hormon der Insulinsekretion sei. Der Einfluss einer Veränderung der Adrenalinsekretion ist auszuschliessen.
4. Das Bestehen eines Antagonismus zwischen Adrenalin und Insulin wenigstens in bezug auf die Blutzuckerreaktion wird angenommen.

T. F. Zucker und B. N. Berg stellten eine Zeitkurve auf über die Insulinwirkung an pankreaslosen Hunden.

Scott und Dotti fanden schon, dass die Menge des aus dem Blute entfernten Zuckers ausschliesslich von der Dosis Insulin abhängt, während jeder absolute Wert der Hypoglykämie in irgendeinem Augenblick auch von der Höhe des Ausgangswertes bedingt wird. Die Beobachtungszeiten waren kurz, da bei normalen Hunden der Blutzucker zu rasch zur Norm zurückkehrt. — Verfasser beobachteten, dass der Blutzucker bei pankreaslosen Hunden nach i. v. Insulingaben (z. B. 10 Einh.) dauernd über mehr als zwei Stunden absinkt, sodass unter diesen Verhältnissen genügend Beobachtungen gemacht werden konnten. Die Behauptungen, dass Insulin bei Diabetiker stärker wirkt als beim Normalen, stützt sich auf absolute Werte des Zuckerabfalles und müsste im Lichte der neuen Untersuchungen revidiert werden.

Jedenfalls kann das Insulin des Pankreas auch durch künstliches Insulin ersetzt werden.

Long C. N. H, F. D. W. Lukens machten Beobachtungen an Katzen nach kombinierter Nebenniere- und Pankreasexstirpation.

Barnes (vgl. d. Ber. 79, 649) fand an Hunden ein wesentlich milderes Auftreten des Pankreasdiabetes, wie auch geringeren Insulinverbrauch nach Pankreasexstirpation kombiniert mit einseitiger Nebennierenexstirpation.

Verfasser fanden an Katzen nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation, dass eine nur noch ganz geringe Glykosurie besteht. Die diabetische Glykämie geht nach doppelseitiger Adrenalinentfernung stark zurück, sodass selbst Hypoglykämie mit Glykoseinjektionen bekämpft werden mussten.

Nun folgen vergleichende Arbeiten über die Adrenalin- und Insulinwirkungen am Glykogen der Leber.

Insulin und die Glykogenbildung in der Leber.

Katzen, die 48 Stunden gehungert, bekamen 0,2 Einheiten Insulin pro kg Körpergewicht, während 2—3 Stunden intravenös. — Das Leberglykogen war am Schlusse dieser Infusion angereichert. Diese Vermehrung beobachtete man auch bei schweren Hypoglykämien nach Insulininfusion. — Entfernt man die Nebennieren und gibt man unter obigen Bedingungen Insulin, so wurde in vier Fällen eine Vermehrung von Glykogen beobachtet.

„Der Einfluss von Adrenalin und Insulin auf Zuckerabgabe und Glykogengehalt der Leber."

Cori und Goltz (1924) haben bewiesen, dass Insulin die Zuckerabgabe aus der Leber einschränkt. Mittels der Bauchfenstermethode wurde gezeigt, dass der Zuckergehalt im Blute der Vena hepatica, der in der Norm stets höher ist als der des peripheren arteriellen Blutes, unter Insulin stärker abnimmt als der letztere, sodass die Differenz im Zuckergehalt beider Gefässgebiete sich verkleinert. — Der Glykogengehalt der Leber nahm in diesen Versuchen meist deutlich ab. Dass die Insulinwirkung in bezug auf das Zustandekommen der Hypoglykämie nicht allgemein anerkannt wurde, war auf folgendes zurückzuführen, dass es nicht gelang, die Zuckersekretion der isolierten, künstlich durchströmten Leber durch Insulin zu hemmen, während die Beschleunigung ihrer (der Leber) Zuckerabgabe durch Adrenalin sowohl bei Kalt- wie bei Warmblütern mit Sicherheit demonstriert werden konnte. — Die Ursache der antagonistischen Wirkung von Insulin und Adrenalin wäre ausschliesslich in der Peripherie zu suchen und zu erklären durch das gegensätzliche Verhalten der Zuckerverwertung: Vermehrte Zuckerassimilation unter Insulin, verminderte unter Adrenalin (bzw. Pankreas-Diabetes).

Pollak (1909) fand, dass trotz wiederholter Adrenalininjektionen bei sicher glykogenfreien Kaninchen trotz Nahrungsentzug zur Aufstapelung beträchtlicher Glykogenmengen in der Leber führen, entgegen einer früheren Erklärung, die die Entstehung der Adrenalinhyperglykämie durch eine primäre Glykogenolyse in der Leber mit folgender Mehrausschüttung von Zucker in das Blut erklärt.

Die Adrenalinversuche sollen den Beweis liefern, dass die vermehrte Zuckerausschüttung unter Adrenalineinfluss erfolgt, die besonders durch Versuche an der isolierten Leber, sowie durch den Vergleich der Zuckerwerte im Blute der Hepatica und Porta endgültig bewiesen erscheint und sich ebenso sicher aus den Veränderungen der Leber-Ohrdifferenz erschliessen lässt.

Als peripheres Vergleichsblut wurde statt arteriellen Blutes dasjenige aus der Randvene des Ohres benützt, nachdem man sich überzeugt hatte, das zwischen dem Zuckergehalt dieser beiden Blutarten sowohl beim unbeeinflussten Tier als auch unter der Wirkung von Insulin oder Adrenalin kein die methodischen Fehlergrenzen überschreitender Unterschied besteht.

Der Zucker wurde hier ebenso wie bei der Bestimmung des Glykogens teils nach Michaelis-Bertrand, teils nach Jensen-Hagedorn bestimmt. Die Blutzuckerbestimmungen erfolgten immer nach Jensen-Hagedorn.

Nun folgen **Adrenalin-Versuche** (7 mit Hunden, 1 mit einem Kaninchen).

Versuch I.

Die Leber-Ohrdifferenz ist zu Versuchsbeginn negativ (— 4). 45 Minuten nach der subc. Adrenalininjektion ist sie bereits auf + 25, weitere 45 Minuten später auf + 37 gestiegen. Die Hyperglykämie im peripheren Blut ist auch in diesem Zeitpunkt nicht besonders hoch; trotzdem ist ein rapider Absturz der Kohlehydratbestände in der Leber bis nahezu auf 1/4 des ursprünglichen Wertes erfolgt. Das Tier wurde auf Hunger belassen, am nächsten Morgen waren die Kohlehydratvorräte von 0,6 auf 0,97 % gestiegen.

Versuch II.

Bemerkenswert ist hier der Verlauf in der ersten halben Stunde. Der Zucker im Ohrblut ist noch nicht angestiegen, vielmehr ein wenig gefallen, während das Leberblut bereits einen schwachen Zuckeranstieg zeigt, wodurch die vorher negative Leberohrdifferenz positiv wird. Die Gesamt-K.-H.-Menge in der Leber hat in diesem Zeitabschnitt bereits deutlich abgenommen. Erst in der Folgezeit kommt es dann auch im peripheren Blut zu einer sehr mässigen Hyperglykämie bei andauernd positiver L.-O.-Differenz. — In dieser Versuchsperiode vermindert sich die Gesamt-K.-H.-Menge der Leber nach geringem vorübergehendem Anstieg noch weiterhin.

Versuch III.

Nach dieser Blutentnahme kam es zu einer schweren Blutung, deren Stillung Äthernarkose notwendig machte, so dass der weitere Versuchsverlauf nicht besonders verwertbar ist. — Der Blutzucker im Ohrblut stieg bis 270 mg% (nach 60 Minuten). Das Leberglykogen fiel auf 0,8% ab. Der Versuch lehrt, dass bereits innerhalb 15 Minuten bei Anstieg der L.-O.-Differenz ein Absturz des Glykogens auf fast die Hälfte erfolgen kann.

Versuch IV.

Obwohl nur sehr geringgradige und kurzdauernde Hyperglykämie im Ohrblut und etwas stärkere im Leberblut auftrat, ist trotzdem rascher und ausgiebiger Glykogenschwund in der Leber beobachtet worden.

Versuch V.

Gleiches Ergebnis wie im vorigen Versuch.

Die Adrenalinversuche zeigen somit an, dass die L.-O.-Differenz als Indikator einer Zuckerausschüttung aus der Leber verwendbar ist. — Auch bei geringem Grade von Hyperglykämie bleibt die L.-O.-Differenz nicht aus.

In allen Versuchen, in denen es überhaupt zu einer Hyperglykämie kam, wurde auch ein rascher und ausgiebiger Abfall der K.-H.-Bestände der Leber beobachtet. Beim Hunde überwiegt während der ersten zwei Stunden einer Adrenalinwirkung die Beschleunigung des Glykogenabbaues über eine eventl. gleichzeitig vor sich gehende Geschwindigkeitszunahme der Glykogensynthese. Die zeitlichen Verhältnisse sind daher beim Hunde, und wie ein noch später mitgeteilter Versuch uns zeigt, auch beim Kaninchen andere als wie bei der Ratte (nach Cori). Bemerkenswert erscheint jedoch, dass keine Beziehung zwischen dem Grade der Hyperglykämie und der Grösse des Glykogenverlustes besteht, was daraufhin deutet, dass das unter Adrenalin verschwundene Glykogen nur zum Teil als Glukose an das Blut abgegeben, zum Teil aber in der Leber selbst verwertet wird. — Oftmals blieb jedoch in den Versuchen an Hunden mit vorgelagerter Leber jede Vermehrung des Blutzuckers nach Adrenalin aus, wobei bemerkenswert ist, dass Hunde im allgemeinen für die blutzuckersteigernde Wirkung des Adrenalins weniger empfänglich sind als Kaninchen. In vorliegenden Versuchen fand man nach subkutaner oder intravenöser Adrenalininjektion im Ohrblut statt Zu-

nahme eine Abnahme der Zuckers. — Bei Vorausschickung einer Atropininjektion vor der Adrenalininjektion haben bereits Eppiger, Falta und Rudinger eine Verstärkung der Adrenalinwirkung gesehen. Bisweilen hatte die Adrenalininjektion die Wirkung, dass der Zucker im Ohrblut abnahm, im Leberblut aber zunächst gleichblieb oder sogar etwas zunahm, wodurch es natürlich auch zu einer Vergrösserung der L.-O.-Differenz kam. Folgender Versuch soll dafür ein Beispiel sein.

Versuch VI.

Ein derartiger Versuchsverlauf lässt sich als kombinierte und dissoziierte Insulin-Adrenalinwirkung auffassen. In der Peripherie überwiegt die erstere, daher deutliches Sinken des Zuckers im Ohrblut, in der Leber, namentlich zu Beginn, die letztere, daher die starke Zunahme der L.-O.-Differenz und dementsprechend auch deutliche Abnahme des Glykogens.

Die beiden Versuche VII und VIII führe ich hier nicht an, da keine besonderen Versuchsergebnisse vorliegen.

Die Adrenalinversuche beim **Kaninchen** nahmen im Prinzip denselben Verlauf wie die beim Hunde, nur dass, wie bereits erwähnt, die L.-O.-Differenz von vornherein etwas grösser war und in der Regel mit der hier beträchtlich stärkeren Hyperglykämie auch stärker anwuchs. Ein Beispiel einer exogenen Adrenalinhyperglykämie an Kaninchen ist folgender Versuch.

Versuch IX.

Bereits zu Versuchsbeginn besteht ein leichter Grad von Reizhyperglykämie, der sich vor allem im Leberblut kenntlich macht. Die dementsprechend hohe L.-O.-Differenz von 50 mg% steigt nach 45 Minuten auf 71 mg% an.

Versuche mit Insulin

Ein Vergleich der Zuckerkurven im Leber-Ohr-Blut gibt hier ein völlig anderes Bild als in den Adrenalinversuchen.

Der Zucker des Leberblutes sinkt in einem Teil der Versuche im gleichen Tempo wie der des Ohrblutes, in der Mehrzahl der Versuche fehlt er. Die L.-O.-Differenz bleibt dabei entweder gleich oder wird vorübergehend kleiner als zu Versuchsbeginn. Würde der erhöhte Zuckerverbrauch in der Peripherie und die dadurch bedingte Sen-

kung des Blutzuckers unter das physiologische Niveau die Leber zu gesteigerter Zuckerbildung und demzufolge zu vermehrter Zuckerabgabe veranlassen, so müsste die L.-O.-Differenz unter Insulin gerade so zunehmen, wie dies in den Adrenalinversuchen tatsächlich der Fall war. Aber auch wenn Zuckerbildung und -ausschüttung der Leber durch Insulin unbeeinflusst blieben, und in gleicher Geschwindigkeit weiter gingen wie vor der Injektion, müsste die L.-O.-Differenz wachsen, weil das Konzentrationsgefälle zwischen dem Zuckerspiegel der Leberzelle und dem durch den vermehrten Zuckerabfluss in der Peripherie gesunkenen Zuckerspiegel des Blutes zunehmen würde. Aus dem Verhalten der L.-O.-Differenz kann daher der Schluss gezogen werden, dass Insulin die Zuckerbildung und Zuckerabgabe der Leber drosselt.

In einigen Versuchen sinkt der Zuckerspiegel des Leberblutes vorübergehend unter den des Ohrblutes, sodass die ursprünglich positive L.-O.-Differenz negativ wird. Man könnte daraus schliessen, dass in solchen Fällen die Leber nicht mehr Zucker abgibt, sondern solchen aus dem ihr zuströmenden Blute aufnimmt. Dieser Schluss ist aber nicht zwingend, da möglicherweise der Zuckergehalt des der Leber zuströmenden Portalblutes, den die Versuchsanordnung nicht zu messen gestattet, infolge besonders starker Zunahme des Zuckerverbrauches im Portalwurzelgebiet so tief gesunken ist, dass eine noch vorhandene, wenn auch eingedämmte Zuckerabgabe aus der Leber nicht ausreicht, um ihn auf die Höhe des Zuckerspiegels im arteriellen Mischblut zu bringen.

Lefebvre Francois liefert uns einen »Beitrag zur Untersuchung der Adrenalin-Hyperglykämie«.

Cori behauptet, dass die Adrenalin-Hyperglykämie nicht ausschliesslich auf einer Mobilisierung des Leberglykogens, sondern in erster Linie auf einer Verhinderung der Glukoseausnützung in der Peripherie beruht. — Diese von anderen Autoren angezweifelte Anschauung wurde vom Verfasser in folgenden, in drei Gruppen eingeteilten Hundeversuchen nachgeprüft.

Es wurde der Blutzuckergehalt des der Arteria und der Vena femoralis entnommenen Blutes vor und nach Abklemmung des Leberspiegels bestimmt; in der ersten Gruppe bei Normaltieren, in der zweiten nach Nebennierenentfernung, in der dritten nach Nebennierenentfernung und anschliessender i.v. Adrenalininjektion.

Ergebnisse:

1. Gruppe: 4 Minuten nach Abklemmung des Leberspiegels tritt eine deutliche Hypoglykämie ein, die nach weiteren 2—3 Minuten noch etwas zunimmt. Sie erstreckt sich gleichzeitig auf das arterielle wie venöse Blut. Während aber vor der Abklemmung der Blutzuckergehalt des arteriellen Blutes um ein Geringes höher ist als der des venösen, verhält es sich nach der Abklemmung umgekehrt. Nach Wiederherstellung des Kreislaufes tritt eine plötzliche, mässige Hyperglykämie ein.

Gruppe 2 und 3 zeigten dieselben Resultate. Die durch Ausschalten des Leberkreislaufes erzeugte Hypoglykämie ist demnach durch einen fortgesetzten Glykoseverbrauch in den Geweben verursacht. Wenn also Adrenalin den Glykoseverbrauch der Peripherie verhindern soll, so müsste es die Hypoglykämie verhindern oder vermindern können, was in vorliegenden Befunden nicht der Fall ist.

Rothschild Mathilde: »Die Adrenalinhyperglykämie bei Herabsetzung oder bei Steigerung der Assimilationsfähigkeit von Glykose.«

An K.-H.-reich ernährte Kaninchen wurde teils ohne, teils nach Belastung mit je 30 gr. Glykose an zwei vorhergehenden Tagen die Adrenalinblutzuckerkurve vergleichend untersucht und festgestellt, dass vorherige Zuckerbelastung eine beträchtliche Steigerung der Adrenalinhyperglykämie hervorruft. Nach vorgenommener Thyreo-Parathyrektomie, was eine Herabsetzung der Assimilationsfähigkeit für Glykose zur Folge hat, stieg die Zuckerbelastungskurve steil an. Wird nach Belastung Adrenalin gegeben, so ist das Maximum der Zuckerkurve wesentlich niedriger als beim Normaltier. Gibt man den operierten Tieren wiederum täglich bis 5 Einheiten Parathormon, so wird die Assimilationsfähigkeit für die Glykose wieder normal und die nach Belastung aufgenommene Adrenalinblutzuckerkurve zeigte wiederum den steilen Verlauf wie beim Normaltier. Bei Parathormongaben unmittelbar nach der Operation erreicht die Adrenalinblutzuckerkurve schon ohne jeder Zuckerbelastung übernormale Maxima und klingt viel langsamer ab als in der Norm. — Tiere, die nach der Schilddrüsenexstirpation mit Thyroxin behandelt wurden und bis 30% an Gewicht verloren hatten, zeigten eine wesentliche Herabsetzung der Adrenalinhyperglykämie. — Diese Herabminderung verschwand nach Aussetzung der Thyroxinmedikation. Auch

Lävulosebelastung erhöhte das Zuckermaximum nach Adrenalin. — Die Höhe der Adrenalinhyperglykämie ist also abhängig vom Glykogengehalt der Leber.

Hans Molitor und Leo Pollak untersuchten »den Zuckerhaushalt der Leber«. Bei der Insulinwirkung stellten sie ein sofortiges Sinken des freien Leberzuckers fest, spätestens im gleichen Zeitpunkt wie der Blutzucker; erst in der Periode des Blutzuckerwiederanstiegs steigt auch der Leberzucker rasch an.

Unter Adrenalin nahm der freie Leberzucker rasch zu; seine Zunahme war stärker als die des Blutzuckers.

E. v. Issekutz stellte in Versuchen fest, dass Insulin eine hemmende Wirkung auf die Glykogenolyse der isolierten Froschleber ausübte, da nämlich die Leber normaler Frösche stündlich 2,59 mg Glukose bilden (auf 1 g Leber gerechnet), die der 24—48 Stunden vor dem Versuch mit Insulin behandelten Tiere nur 0,53 mg, also etwa $^1/_5$ der normalen.

Cori und Mitarbeiter fanden, dass der Blutzucker zuerst in der Vena hepatica und später erst in der Vena jugularis abnimmt, woraus zu schliessen ist, dass Insulin die Glykogenhydrolyse in der Leber hemmt. — In anderen Versuchen entnahmen sie durch Bauchfenster kleine Leberstückchen von Kaninchen und beobachteten ein Vorkommen der Glykogensynthese in der normalen Leber nur bei Vorhandensein von mehr als 0,25 % Glukose. Hingegen kann diese bei Insulinwirkung schon bei einem viel geringeren Glukosegehalt stattfinden, sodass also Insulin die Synthese fördert.

In weiteren Versuchen wurde festgestellt, dass das Leberglykogen bei hungernden Kaninchen, obwohl der Blutzucker schon vermindert ist, in der ersten Stunde der Insulinwirkung nicht abnahm. Gleicherweise erreichten Frank, Hortmann und Notmann bei mehrere Tage hungernden Kaninchen durch ganz kleine Dosen von Insulin Glykogenanreicherung in der Leber.

Macleod, Noble und O. Brien fanden, dass das Leberglykogen bei Kaninchen in Urethan-Narkose von 8,64 % bis auf 3,5 % abstieg, wenn aber die Tiere neben Urethan auch Insulin erhielten, blieb der Glykogengehalt unverändert.

Da Hundelebern am wenigsten empfindlich sind und am ehesten noch die Fähigkeit der Glykogensynthese während der Versuche behalten, machten Gruber und Barrenscheen ihre Versuche an

Hundelebern. Auch Bindi arbeitete an Hundelebern mit positiven Resultaten. So nahm in seinen Versuchen die Zuckerbildung in der durchströmten Leber unter der Insulinwirkung ab. Als er die zwei Hälften der Leber getrennt durchströmen liess, war der Glykogengehalt der mit insulinhaltigem Blut durchströmten Leber immer grösser als der der anderen Hälfte. Auch an Lebern pankreasdiabetischer Tiere gelang es ihm zu beweisen, dass das Insulin die Glykogensynthese fördert. Die ersteren Versuche von Issekutz an überlebenden Froschlebern ergaben, dass Adrenalin die Wirkung auf die Glykogensynthese des Insulins abmindert, während Insulin im Gegensatz hierzu die zuckermobilisierende Wirkung des Adrenalin hemmt und dasjenige Hormon zur Geltung kam, welches dominierend vorhanden war.

Ein ganz ähnliches Ergebnis hatten Bornstein und W. Griesbach an durchströmten Hundelebern, in denen das Adrenalin eine Zuckerbildung von 7 mg verursachte, in Gegenwart von Insulin aber nur eine von 0,8 mg.

B. von Issekutz untersuchte die völlig unverletzt gebliebene Leberfunktion, da an Kaninchenleber trotz möglichster Wahrung der physiologischen Verhältnisse es nicht gelang, mittels Insulin die Glykogensynthese zu steigern. Er stellte die Steigerung der Zuckerbildung durch Adrenalin der hemmenden Wirkung von Insulin gegenüber. Es handelt sich um 30 wohlgelungene Versuche mit 4 Tabellen.

Tabelle I und II dienen lediglich dem Nachweis der Vitalität.

Tabelle III enthält 18 Adrenalinversuche, wobei das Adrenalin in 13 Fällen die Zuckerbildung in hohem Grade steigerte (36—456 %). Auch Iwanov und Masing fanden, dass Adrenalin die Zuckerbildung in der Leber in grossem Masse steigert.

Tabelle IV enthält die Ergebnisse der Insulinversuche, worin es ihm nachzuweisen gelang, dass Insulin die Zuckermobilisierung des Adrenalin hemmt.

Nebenbei wurde auch festgestellt, dass Insulin der säurebildenden Wirkung gegenüber dem Adrenalin antagonistisch wirkt.

Zusammenfassung:

1. Adrenalin fördert die Zucker- und Säurebildung.

2. Insulin hemmt diese Wirkung des Adrenalin, da dieses in Gegenwart von Insulin die Zuckerbildung der Leber nicht steigern kann.

J. Vidal untersuchte den »Einfluss der teilweisen oder vollkommenen Entfernung der Nebennieren auf den Effekt des Zuckerstiches in das verlängerte Mark«.

Um Fehlerquellen wie den Operationsschock auf die beiden Nervi splanchnici oder die Nebennieren selbst auszuschliessen, wurde der Zuckerstich jeweils 5—6 Stunden nach der Entfernung beider Nebennieren vorgenommen. — Nach der Nebennierenexstirpation zeigte es sich, dass der Zuckerstich keine Erhebung des Blutzuckers mehr im Gefolge hatte. — Ja die Blutzuckererhöhung im Anschluss an die Nebennierenexstirpation (mechan. Operationsschock) senkte sich trotz des ausgeführten Zuckerstiches in der gewohnten Weise in ca. 4 Stunden. — Der Einfluss der linken wie der rechten Nebenniere war gleich gross. Wurde nur eine Nebenniere entfernt, so wurde der Effekt des Zuckerstiches entweder verkleinert oder auf die Hälfte oder wie in manchen weiteren Fällen noch mehr vermindert bis zur völligen Aufhebung.

G. Marannon behandelt in vorliegender Arbeit die »Hypoplasie der Nebennieren beim Diabetes«.

Die Autoren sind der Ansicht, dass im Problem der antagonistischen Beziehung zwischen Pankreas und Nebennieren beim Diabetes die Nebennieren in der Genese des Diabetes keine Rolle spielen, wohl aber den Verlauf des Diabetes bestimmen können, da das Adrenalin eine so entscheidende Wirkung auf den K.-H.-Stoffwechsel überhaupt ausübt. Ein Diabetiker mit gut funktionierenden Nebennieren wird zwar eine grössere Neigung zur Glykosurie zeigen, wird sich jedoch im Stoffwechsel gegen hypoglykämische Insulte besser schützen können. — Ein Diabetiker mit mangelhaft arbeitenden oder hypoplastischem Nebennierensystem wird dagegen weniger zur Glykosurie neigen, aber mehr den hypoglykämischen Anfällen ausgesetzt sein. — Im Anschluss an diese Überlegungen wird über zwei klinische, autoptisch kontrollierte Fälle berichtet. Beim ersten handelt es sich um einen infantilen Diabetiker mit hohem Blutzucker; er weist einen auffallend niedrigen Blutdruck auf. Schon nach kleinen Insulindosen kommt es hier zu einem hypoglykämischen Anfall, der tödlich endet. Einen ähnlichen Verlauf zeigt eine 48jährige Diabetikerin von asthenischem Habitus. — Während das Pankreas des ersten Patienten nekrotische Zonen aufweist, kann man im zweiten Falle keinerlei pathalogische Veränderungen feststellen. In beiden

Fällen war das Nebennierenmark ausserordentlich reduziert. — Bei infantilen oder asthenischen Individuen, bei denen häufig eine Hypoplasie der Nebennieren besteht, zeigt der Diabetes eine Tendenz zur Acidosis, die wahrscheinlich auf einen Mangel an Glykogenreserven zurückzuführen ist, sowie eine Neigung zu hypoglykämischen Zuständen nach Insulin. — Diese Untersuchungen zeigen, dass die Nebenniereninsuffizienz klinisch keineswegs den diabetischen Prozess günstig beeinflusst. Das Herbeiführen einer Nebenniereninsuffizienz etwa durch chirurgische Denervation ist daher als Therapie des Diabetes entschieden abzulehnen.

Pietro Livroga stellte fest, dass die Entfernung beider Nebennierenmarksubstanzen weder den akuten noch den chronischen Diabetes infolge von teilweiser Pankreasektomie günstig beeinflusst. — Auch nach Entnervung beider Nebennieren fand man keine günstige Beeinflussung des Diabetes; in diesem Falle gingen die Versuchstiere sehr bald ein.

L. Gondard stellte weiterhin fest, dass die »Entnervung der Nebennieren den experimentellen Pankreasdiabetes nicht heilt«.

Zwei Hunden wurden erst eine Nebenniere und das Pankreas ganz beziehungsweise zum grössten Teil entfernt und einige Zeit später die zweite Nebenniere entnervt. Die Entnervung dieser zweiten Nebenniere hatte auf den Pankreasdiabetes keinerlei Einfluss.

Im Gegensatz zu diesen letzten Arbeiten fanden Barnes und Mitarbeiter bei der »Wirkung von teilweiser Nebennierenentfernung auf den experimentellen Diabetes und die Insulinempfindlichkeit« ganz andere Resultate.

An Hunden wird entweder 10—18 Tagen nach einseitiger Nebennierenentfernung das Pankreas entfernt oder umgekehrt nach Pankreasentfernung einseitige Nebennierenexstirpation vorgenommen. Unter diesen Bedingungen sind die diabetischen Erscheinungen wesentlich geringer als nach Pankreasexstirpation allein, sodass nur unbedeutende Glykosurie auftrat oder aber die Tiere ohne oder mit nur sehr wenig Insulin leben, wohl aber trotz Fresslust abmagern. Nach Nebennierenexstirpation allein ist die Empfindlichkeit gegen Insulin stark gesteigert.

Barnes und Mitarbeiter fanden bei Hunden ein wesentlich milderes Auftreten des Pankreasdiabetes sowie geringeren Insulinverbrauch nach Pankreasexstirpation kombiniert mit einseitiger Neben-

nierenexstirpation, während man an Katzen nach einseitiger Nebennierenexstirpation auf den Pankreasdiabetes kaum einen Einfluss bemerkte. — Bei doppelseitiger Nebennierenentfernung wird der Verlauf folgender: Die diabetische Glykämie geht nach doppelseitiger Nebennierenentfernung stark zurück, sodass selbst Hypoglykämie durch Glykoseinjektionen bekämpft werden mussten und hypoglykämische Krämpfe auftraten.

W. G. Boranow machte Versuche über den »Einfluss der Nebennieren auf die Entwicklung und den Verlauf des experimentellen Diabetes«.

Bei zwei Hunden, denen das Pankreas teilweise entfernt war, die aber normale Glykämie und normale Toleranzkurven hatten, führte Injektion von 1—2 ccm Adrenalin (1 prom.) nach 4 Tagen zu dauerndem Diabetes. Bei einem weiteren Tier hatte es nur vorübergehende Glykosurie zur Folge. Bei leichtem Diabetes infolge teilweiser Pankreastektomie hatte weitgehende Zerstörung des Nebennierenmarks eine vorübergehende Beseitigung der Glykosurie zur Folge.

A. Capri und Mitarbeiter untersuchten das »Verhalten des experimentellen Diabetes nach teilweiser Entfernung der Nebennieren«.

Trotzdem der Antagonismus zwischen Insulin und Adrenalin durch eine Fülle von experimentellem Material erwiesen ist, haben verschiedene Autoren bei nebennierenlosen Tieren nach Pankreasexstirpation einen klassischen Diabetes auftreten sehen. — Verfasser arbeiteten an Tieren, denen wechselnde Anteile der ganzen Nebennieren entfernt waren. Zwei derartig vorbehandelten Hunden wurde das Pankreas entfernt; sie bekamen im Nüchternzustand darauf eine ganz leichte Hyperglykämie und eine K.-H.-Toleranz, die sicher geringer war als bei nur pankreaslosen Hunden. Acetonurie trat keine auf; Glykosurie nur einmal am Nachtag eines Glykoseversuches. — Die Hunde magerten stark ab, was Verfasser auf den Ausfall der äusseren Sekretion des Pankreas zurückführt. Den Einfluss der Nebenniereninsuffizienz auf den Ablauf des Diabetes halten Verfasser durch diese Versuche für erwiesen.

J. M. Rogoff und Mitarbeiter machten »Versuche über die Wirkung partieller Nebennierenexstirpation auf den experimentellen Diabetes«.

Werden ca. 10—18 Tage nach einer teilweisen Nebennierenexstirpation an Hunden die Pankreasexstirpation vorgenommen, so tritt nur geringe Glykosurie auf bei vermindertem Insulinverbrauch. Die Glykosurie und der Insulinverbrauch gehen bei teilweiser Nebennierenentfernung und bestehendem Pankreasdiabetes stark zurück. — Die Tiere verlieren indessen an Gewicht und gehen nach einigen Wochen ein. Weiterhin wird Hunden eine Nebenniere entnervt und die Marksubstanz teilweise zerstört, in einem Teil der Versuche gleichzeitig die andere Nebenniere exstirpiert. Nach der Erholung nach der Operation wird das Pankreas exstirpiert. Daraufhin tritt keine oder nur sehr geringe Hyperglykämie auf.

Zusammenfassend möchte ich nun nochmals auf alle die Arbeiten hinweisen, welche uns den Beweis liefern, dass die beiden Hormone Adrenalin und Insulin in bezug auf die Blutzuckerentstehung in der Leber wie auf das Blutzuckerniveau (im Blute) als Antagonisten wirken.

Nachdem wir gesehen, dass das Vorhandensein von Adrenalin unbedingt notwendig ist wenn der Blutzuckergehalt steigern soll, dass auch der Erfolg des Zuckerstiches ausbleibt wenn die Nebennieren geschädigt, denerviert oder entfernt wurden, hat man versucht das körpereigene Adrenalin durch künstlich injiziertes zu ersetzen. Letzteres ist voll und ganz gelungen, was die »Sicherungsfunktion« des Adrenalins bezüglich des Blutzuckergehalts gegenüber der Insulinwirkung anbelangt. Ausserdem konnte eindeutig festgestellt werden, dass nach Nebennierenentfernung oder deren Entnervung durch Splanchnicusdurchtrennung oder -auschaltung eine viel stärkere Insulinwirkung zu verzeichnen ist.

Eine weitere Frage, ob die Adrenalinproduktion im Körper durch Insulin oder mittels der durch Insulin bedingten Hypoglykämie gesteigert wird, lässt fast keinen Zweifel mehr aufkommen, da alle Verfasser fast einstimmig der Ansicht sind, dass bei intakter Innervation der Nebennieren der hypoglykämische Zustand die Adrenalinausschüttung verursacht. Eine Splanchnicusdurchtrennung hebt diesen Effekt wiederum auf und verschiedene Autoren nahmen an, dass die Wirkung des Insulin hauptsächlich auf einem Reflexvorgang und weniger auf einer direkten Einwirkung beruhe.

Weiterhin ist durch Versuche bewiesen, dass Adrenalin nicht nur einem starken Blutzuckerabfall entgegenwirkt, sondern auch eine kompensatorische Hyperinsulinämie erzeugen kann und der erhöhte Blutzucker selbst das adäquate Hormon für die Insulinsekretion ist. Somit wissen wir also, dass einerseits Adrenalinausschüttung mittels Hypoglykämie, andererseits Insulinausschüttung durch Hyperglykämie bedingt ist, sodass demnach nicht das Adrenalin das Insulin oder umgekehrt direkt aktiviert, sondern der Blutzucker es ist, der die Hormone beider Organe zur Mehrausschüttung zwingt, je nachdem ob er die Breite der Norm nach oben oder nach unten überschreitet.

Auch das Insulin kann in seiner Wirkung durch künstlich injiziertes voll und ganz ersetzt werden.

Die gegensinnige Wirkung von Adrenalin und Insulin zeigt sich deutlich nicht nur in den Veränderungen des Blutzuckerniveaus, sondern auch am Glykogenbestand der Leber, denn entfernte man die Nebennieren und verabreichte man Insulin, so vermehrte sich der Glykogengehalt der Leber; wogegen Adrenalingaben das Leberglykogen stark verminderte. Schaltete man die Leber aus dem Kreislauf aus, so wurde das Glykogen der Peripherie durch das Adrenalin in Zucker umgewandelt, sodass auch hier der Blutzucker etwas anstieg.

Die Höhe der Adrenalinhyperglykämie erwies sich ebenfalls als abhängig vom Glykogengehalt der Leber. Während Adrenalin die Zuckerbildung aus Leberglykogen steigerte, wirkte das Insulin im Gegensatz hierzu immer hemmend.

Im Bezug auf die Diabeteserkrankung wurden, wie einzelne Arbeiten zeigen, nur einmal nach Nebennierenentfernung Abschwächung des Pankreasdiabetes erreicht entgegen den negativen Ergebnissen vieler anderer Autoren. — Eine weitere Arbeit über die Nebennierendenervation erzielte ebenfalls keine günstige Beeinflussung des Diabetes.

Hingegen konnte ein durch Pankreasschädigung ausgelöster Diabetes durch eine weitere Schädigung des Nebennierenmarks tatsächlich abgeschwächt und in manchen Versuchen sogar völlig aufgehoben werden.

Am Schlusse meiner Arbeit angelangt, möchte ich nochmals kurz auf den Stoffwechselablauf zwischen Adrenalin und Insulin gegenüber dem Zuckerhaushalt im Körper eingehen.

Massgebend ist scheinbar das Dominieren des freien Adrenalin oder Insulin im Kreislauf.

Dominiert z.B. das Adrenalin (quantitativ gegenüber Insulin), so wird allmählich eine erhebliche Hyperglykämie eintreten, indem das Leberglykogen mobilisiert wird. Diese Hyperglykämie wirkt nun aktivierend auf die Insulinproduktion. Ist letztere einmal in Gang, so wird durch die Mehrausschüttung von Insulin dieses schliesslich qauntitativ dominieren über die Adrenalinmenge den freien Blutzucker in der Leber als Zuckerdepot in Form von Glykogen ablagern und somit aus der Hyperglykämie einen normalen Blutzuckerstand wiederherstellen. Ist genügend Insulin vorhanden, dann wird Hypoglykämie eintreten welche wiederum das Adrenalin aktiviert das seinerseits eine zu schwereHypoglykämie mit seinen pathologischen Erscheinungen durch Steigerung des Blutzuckers verhindert.

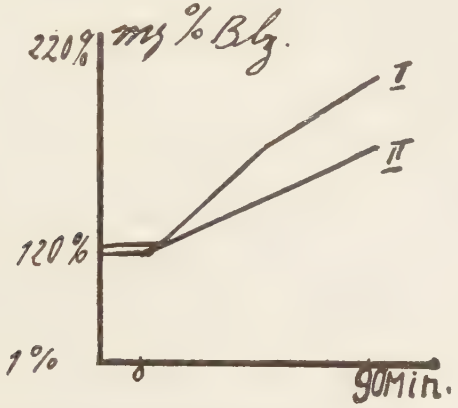
Durch diese ihre antagonistischen Wirkungen auf den Blutzucker sorgen Adrenalin und Insulin dafür, dass die durch ausgesprochene Hyper- beziehungsweise Hypoglykämie bedingten pathologischen Erscheinungen ausbleiben, solange das Nebennierenmark und der Inselapparat des Pankreas unbeschädigt funktionieren.

Am Ende meiner Promotionsarbeit angelangt, möchte ich Herrn Professor Dr. Broemser als Vorstand des Physiologischen Instituts zu München wie Herrn Professor Dr. Hahn, der die Liebenswürdigkeit hatte, mir diese Arbeit zu übergeben, meinen aufrichtigsten Dank aussprechen.

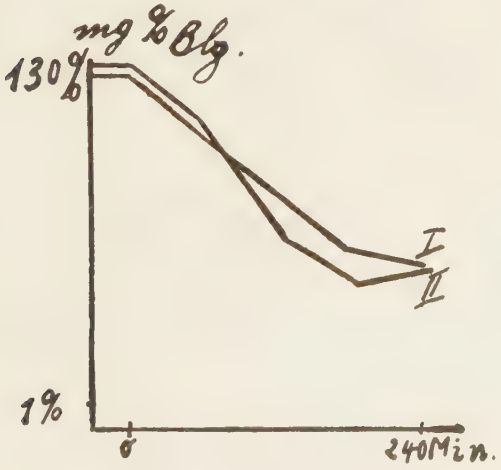
Kurven-Tafel

(Durchschnitts-Kurven)

Zur Arbeit von Hans Molitor und Leo Pollak:
„Der Zuckerhaushalt der Leber"

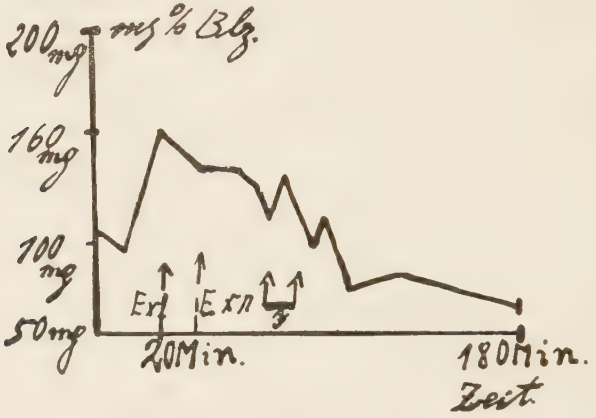


Hund erhielt 3 mg Adrenalin subkutan.
I = Zucker im Leberblut.
II = Zucker im Ohrblut.



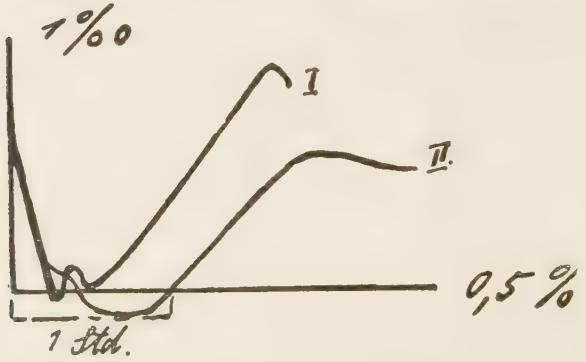
Hund erhielt drei Einheiten Insulin intravenös.
I = Zucker im Ohrblut.
II = Zucker im Leberblut.

Zur Arbeit von F. Meythaler und R. Cario:
„Ein Beitrag zur Frage des Antagonismus von Adrenalin und Insulin in der Blutzuckerregulation".



Durchschnittliche Ausgleichskurven nach K.-H.-Fütterung

Zur Arbeit von David H. Bøggild:
„Versuche über die Bedeutung des Nebennierenmarks für die Vorbeugung des Insulinschocks".



I = vor Nierenbehandlung
II = nach Nierenbehandlung

Schrifttum

1. **Scheer Werner**: Inaugural-Dissertation an der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin, 1933.
2. **Vidal J.**: C. r. Soc. Biol. Paris. 112, 762, 1933.
3. **Carrasco Formiguera R.**: Ann. de Physiol. 9, 905, 1933.
4. **Meythaler Friedr.**: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 157, 1935.
5. **Asaeda, Juniti u. Paul T. Shen**: Journ. of Biochem. 19, 391, 1934.
6. **Ring G. C. u. C. W. Hampel**: Amer. J. Physiol. 104, 298, 1933.
7. **Gaujoux u. Mitarb.**: C. r. Soc. Biol. Paris. 199, 745, 1935.
8. **Cope O. u. A. B. Corkill**: J. of Physiol. 82, 407, 1934.
9. **La Barre, Jean et Pierre Houssa**: C. r. Soc. Biol. Paris. 109, 967, 1932.
10. **La Barre, Jean et Pierre Houssa**: C. r. Soc. Biol. Paris. 109, 1133, 1932.
11. **Kanowoka, Zyumpei**: Tohoku J. exper. Med. 25, 97, 1935.
12. **Yen, Teh-Jun. u. Mitarb.**: Tohoku J. exper. Med. 21, 542, 1933.
13. **Richter Otto**: Endocrinol. 15, 305, 1935.
14. **Gohar H. A. F.**: J. of Physiol. 80, 305, 1933.
15. **Brandt Fritz u. Gerhard Katz**: Z. kl. Med. 23, 1933.
16. **Boller R. u. K. Makrycostas**: Wien. Arch. inn. Med. 27, 179, 1935.
17. **Davis jr., Burt Lincoln u. Mitarb.**: J. of Biochem. 104, 207, 1934. (Biol. Chem.)
18. **Zunz Edgard**: Wien. klin. Wschr. I, 437, 1931.
19. **David H. Boggild**: Biochem. Zeitschr. 236, 372, 1931.
20. **Meythaler F. u. R. Cario**: Arch. f. exper. Pathol. 154, 193, 1930.
21. **Zucker T. F. u. B. N. Berg**: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 32, 1527, 1935.
22. **Long u. Lukens**: Science (N.Y.) 569, 1934.
23. **Reid Charles**: J. of Physiol. 84, 65p, 1935.
24. **Molitor H. u. Pollak L.**: Arch. f. exper. Pathol. 154, 280, 1930.
25. **Lefebvre Francois**: Arch. Internat. Med. exper. 10, 127, 1935.
26. **Rothschild Mathilde**: Z. exper. Med. 88, 33, 1933.
27. **Molitor H. u. Pollak L.**: Arch. f. exper. Pathol. 62, 488, 1931.
28. **Issekutz B. von**: Biochem. Zeitschr. 183, 283, 1927.
29. **Vidal J.**: J. Physiol. et Path. gén. 31, 348, 1933.
30. **Marannon G. u. Morros J. u. Mitarb.**: An. Med. Int. 1, 399, 1932.
31. **Gondard L.**: C. r. Soc. Biol. Paris. 112, 1036, 1933.

32. **Livroga Pietro**: Riv. Path. sper. 10, 107, 1933.
33. **Boranow W. G.**: Arch. Biol. Nank. 38, 279, 1935.
34. **Barnes B. u. Scott V. B. u. Mitarb.**: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 31, 524, 1934.
ebenso: Amer. J. Physiol. 109, 35, 1934.
35. **Long C. N. u. Lukens F.**: Science (N.Y.) I. 569, 1934.
36. **Capri A.**: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 8, 436, 1933.
37. **Rogoff J., O. Barnes u. Mitarb.**: Amer. J. Physiol. 109, 89, 1934.

Druckfehler-Berichtigung: Bei dem einigemal vorkommenden Autor „Bggild" soll gedruckt sein B ø g g i l d.

Lebenslauf

Ich wurde am 13. Oktober 1907 in München geboren, besuchte hier die Volksschule, dann Real- und Oberrealschule und machte im März 1929 mein Abitur. Am 25. IV. 1929 immatrikulierte ich mich an der Münchener Universität und studierte Medizin mit Zahnheilkunde. Am 22. II. 32 bestand ich die ärztliche, am 8. VIII 32 die zahnärztliche Vorprüfung. Mein ärztliches Staatsexamen begann ich am 1. IV. 1935, meine Approbation als Arzt erfolgte am 1. September 1936. Seitdem befinde ich mich als Volontär-Assistent an der Dermatologischen Klinik zu München.